

Aus der neurologischen Klinik der Johannes Gutenberg
Universität Mainz

Zusammenhang zwischen klinischen
Daten und Liquorparametern bei
der Encephalomyelitis disseminata

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der
Medizin/Zahnmedizin der Johannes Gutenberg
Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

Udo Boesemann
aus Wiesbaden

Mainz, 1984

Dekan: Prof.Dr.Dr.W.Ketterl

1.Gutachter: Prof.Dr.H.Ch.Hopf

2.Gutachter: Prof Dr.K.Lowitzsch

Tag der mündlichen Prüfung: 23.Mai 1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554402_0048

Aus der neurologischen Klinik der Johannes Gutenberg
Universität Mainz

Zusammenhang zwischen klinischen
Daten und Liquorparametern bei
der Encephalomyelitis disseminata

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der
Medizin/Zahnmedizin der Johannes Gutenberg-
Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

Udo Boessmann
aus Wiesbaden

Mainz, 1983

EINLEITUNG

Die Erhöhung einiger Parameter des Liquor cerebrospinalis, vor allem des Immunglobulin G (IgG), der Leukozytenzahl und das Auftreten oligoclonaler IgG-Banden stellen wichtige Hilfsmittel in der Diagnostik der Encephalomyelitis disseminata (E.d.) dar. Der Zusammenhang dieser Liquorgrößen mit den klinischen Daten von E.d.-Patienten, insbesondere der Krankheitsschwere, wird von der Literatur uneinheitlich beurteilt (siehe unter 1.). Unter diesem Gesichtspunkt wurden die Krankenblätter von 126 Patienten mit E.d. ausgewertet. Den Laborwerten wurden folgende klinische Kriterien gegenübergestellt :

- Schwere der Erkrankung
- Ordnungszahl des Schubs (Vergleich früher Schübe mit späteren)
- Schubfrequenz (Anzahl der Schübe pro Jahr)
- Alter des Patienten.

Literatur

1. Aussagekraft der Liquorparameter in der Diagnostik der E.d.

a) Leukozytenzahl

Mac Alpine (1955) fand in 25 % der E.d.-Fälle (n=513) pathologisch erhöhte Zellzahlen (gemeint sind damit Werte von mehr als 5 Zellen/Mikroliter).

Tourtellotte (1970) wertete die Ergebnisse von mehreren Autoren aus, die sich auf insgesamt 4200 Fälle beziehen, und kam auf 35 % Fälle mit Pleozytose.

Eickhoff (1977) fand bei 51 % der 98 E.d.-Patienten mehr als 4 Zellen/Mikroliter.

b) Gesamteiweiß

Fishman (1980) faßte die Ergebnisse aus der Literatur seit 1950 zusammen und gab eine Erhöhung des Gesamteiweißes in einem Drittel der Fälle an. Im einzelnen hatten Freedman und Merrit (1950) 33 % (n=2881),

Tourtellotte (1970) 23 % und Eickhoff (1977) 40,8 % (n=103) erhöhte Werte gefunden.

c) Immunglobulin

Eine Erhöhung der absoluten IgG-Konzentration wird von verschiedenen Autoren, die mit verschiedenen Methoden arbeiteten, in einer Häufigkeit von 68 - 96 % der E.d.-Kranken beschrieben (Radiale Immundiffusionstechnik : Delank, 1971 und Eickhoff, 1977; Radioimmunoassay : Nerenberg, 1978 und Mingioli, 1978).

Im Gegensatz zu Bouloukos et al. (1979) empfehlen manche Autoren statt absoluter IgG-Konzentration die Bewertung eines Liquor/Serum-Quotienten zur Verbesserung der Aussagekraft des Liquorbefundes : Eickhoff

fand eine vergleichsweise geringe Sensitivität für die Angabe des IgG-Anteils als Prozent der Konzentration des Gesamteiweißes bzw. Albumin im Liquor (51,5 % der 103 E.d.-Patienten wiesen pathologische Werte auf), der größte Teil der Patienten (83 %) zeigte einen abnormen IgG-Index nach Delpech und Lichtblau (1972), der sich als Doppelquotient nach der Formel

$$(\text{IgG im Liquor/IgG im Serum}) : (\text{Albumin im Liquor/Albumin im Serum})$$

berechnet. Der gleiche Quotient war in den Untersuchungen von Poloni et al. (1979) bei 73,3 % der E.d.-Kranken erhöht, allerdings ebenfalls bei 35,1 % mit anderen neurologischen Erkrankungen.

Tourtellotte (1975) entwickelte eine Formel, mit deren Hilfe sich die Menge des innerhalb des ZNS synthetisierten IgG unter Berücksichtigung von Störungen der Blut-hirnschranke abschätzen läßt :

(Abb. 1)

$$\text{IgG}_{\text{syn}} = (\text{IgG}_{\text{CSF}} \frac{\text{IgG}_{\text{s}}}{369}) - (\text{Alb}_{\text{CSF}} \frac{\text{Alb}_{\text{s}}}{230}) (\frac{\text{IgG}_{\text{s}}}{\text{Alb}_{\text{s}}}) 0,43 \times 5$$

IgG_{syn} = das an einem Tag im ZNS synthetisierte IgG in mg

IgG_{CSF} = IgG im Liquor cerebrospinalis gemessen in mg%

IgG_{s} = IgG im Serum in mg%

Alb_{CSF} = Albumin im Liquor in mg%

Alb_{s} = Albumin im Serum in mg%

369 = Konstante, die die Filtrationsrate von IgG an der intakten Bluthirnschranke angibt (normalerweise passiert nur der 369. Teil des Serum - IgGs die Bluthirnschranke in Richtung Liquor).

230 = Konstante für die Filtrationsrate von Albumin an der Bluthirnschranke

$(\frac{\text{IgG}_{\text{s}}}{\text{Alb}_{\text{s}}}) 0,43$ = Faktor, mit Hilfe dessen das die defekte Blut-hirnschranke vermehrt passierende IgG aus dem vermehrten Albumin (das ist die Differenz aus im Liquor gemessenen und eine intakte Schranke physiologisch passierenden Albumin

= $\text{Alb}_{\text{CSF}} \frac{\text{Alb}_{\text{s}}}{230}$ berechnet werden kann.

Da alle Konzentrationsangaben auf 100 ml bezogen sind, muß die Formel schließlich mit dem Faktor 5 multipliziert werden, um die Tagesproduktion von IgG im ZNS zu berechnen, weil von einer Tagesliquorsekretion von 500 ml Liquor ausgegangen werden muß.

Die Gültigkeit dieser Formel konnte Tourtellotte (1980) auch experimentell belegen, indem er radioaktiv markiertes IgG und Albumin bei 9 E.d.-Patienten im Blut und Liquor über 21 Tage hinweg verfolgte.

Bezüglich IgM und IgA sind die Ergebnisse widersprüchlich : IgM wurde bei 8,8 % bis 74 % der E.d.-Kranken gefunden (Delank, 1971; Eickhoff, 1977; Williams, 1978; Mingioli, 1978), IgA bei 2 % bis 92 % (Delank, Eickhoff, Nerenberg, Mingioli).

d) Oligoklonale Eiweißanteile

Link (1967) fand durch Agar-Gel-Elektrophorese im Liquor von 50 E.d.-Patienten zwischen 2 und 4 abnorme Fraktionen in der Gamma-4-Globulin-Region. Im Serum waren diese Banden nicht nachzuweisen. Spätere Untersuchungen (Link, 1973; Laterre, 1970; Thompson, 1979; Poloni et al., 1979; Würster und Patzold, 1981) erbrachten abnorme oligoklonale IgG-Banden in 79 - 98 % bei E.d.- und 2 - 19 % bei anderen Patienten mit neurologischen Erkrankungen. (Methoden : Elektrophorese auf Agar-Gel und Agarose-Gel und isoelektrische Fokussierung).

Nur Castaigne et al. (1976) berichteten weniger spezifische Zahlen (41 % der E.d.-Fälle und in 15 % bei anderen neurologischen Erkrankungen, auf Cellulose).

Zusammenfassend scheint es, daß oligoklonales IgG andere Liquorparameter hinsichtlich Sensitivität und Spezifität übertrifft, wenngleich es nicht als pathognomonisch angesehen werden kann.

2. Der Zusammenhang zwischen Liquorwerten und klinischen Parametern

a) Zellzahl

Schaltenbrand (1943) meinte, eine Pleozytose sei häufiger im aktiven als während des inaktiven Stadiums der E.d. festzustellen. Freedman und Merrit (1950) sahen Pleozytosen häufiger und stärker ausgeprägt innerhalb des 1. Monats nach Schubbeginn im Vergleich zu späteren Stadien (innerhalb des 1. Monats 48 %, 1. - 3. Monat 31 %, 4. - 6. Monat 26 %, 7. - 18. Monat 24 %).

Tourtellotte (1970) konnte dies jedoch nicht bestätigen : 50 Patienten mit einem frischen Schub innerhalb der letzten 8 Wochen vor der Liquorentnahme zeigten keinen signifikanten Unterschied der Zellzahl gegenüber 56 Patienten, deren letzter Schub länger als 8 Wochen zurücklag. Auch Patienten in der Phase der Verschlechterung (15 Patienten), solche in der Plateauphase (22) und solche in der Phase der Besserung der klinischen Symptomatik (13) zeigten keine deutlichen Unterschiede in der Zellzahl. Eine Gruppe von 41 Patienten mit chronisch progredientem Verlauf verhielt sich ebenfalls nicht anders. Ein Zusammenhang zwischen klinischen Ausfällen (gewertet nach dem Schema von Kurtzke, 1961) und der Zellzahl war nicht zu erkennen. 8 Patienten im frischen Schub und 12 Patienten ohne einen frischen Schub hatten keinen anderen Liquorbefund als 12 Monate vorher.

Mit zunehmender Krankheitsdauer allerdings beschreibt Tourtellotte (1970) eine deutliche Abnahme der Pleozytose. Die Anzahl der bis zum Untersuchungszeitpunkt durchgemachten Schübe nimmt keinen sicheren Einfluß. Vielleicht ist die Zellzahl im ersten Schub höher.

b) Immunglobulin G (IgG)

Die Befunde über IgG-Werte im Liquor sind uneinheitlich. Eine klare Korrelation zu klinischen Daten wie Krankheitsdauer, Verlaufsform und Grad der neurologischen Ausfälle war nicht festzustellen (Tourtellotte, 1970; Eickhoff et al., 1977). Das mag an starken intraindividuellen Schwankungen liegen (Olsson und Link, 1973). So zeigte oft ein und derselbe Patient in einem Schub eine Erhöhung des IgGs, in einem anderen niedrige IgG-Werte.

Olsson et al. (1976) bezogen erhöhte IgG-Werte auf Patienten, die entweder eine kurze Krankheitsdauer oder den Krankheitsbeginn im frühen Lebensalter aufwiesen. Die Befunde von Cendrowski und Rosnowska (1979) über die IgG-Konzentration bei aktiver E.d. sind nicht gesichert, und Beziehungen zwischen IgG und Grad der neurologischen Ausfälle, Lokalisationsform (überwiegend cerebrale oder überwiegend spinale Symptomatik), Verlaufsform (schubförmig oder chronisch progredient) und der Krankheitsdauer fanden sie nicht.

Stendahl und Link (1980) erwähnen deutlich höhere IgG-Index-Werte bei Patienten mit schweren Ausfällen als bei Patienten mit leichten Ausfällen. Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen IgM und der Schwere der E.d. (Williams et al. 1978).

c) Gamma-Globulin

Die älteren Untersuchungen stützten sich vor allem auf das Gamma-Globulin. Yahr (1954) fand es in 75 % der Fälle sowohl in der Gruppe mit akuter als auch in der Gruppe mit chronischer Verlaufsform erhöht. Es bestand kein Unterschied zwischen den akuten Phasen und den Intervallen (n=180). Der Gamma-Globulin-Gehalt zeigte keine Änderung mit zunehmender Krankheitsdauer.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Laterre et al. (1970). Die Gamma-Globulin-Werte von E.d.-Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als einem Jahr (n=85) unterschieden sich nicht wesentlich von den Werten bei einer Krankheitsdauer von mehr als einem Jahr (n=238). Kein Unterschied bestand auch zwischen schubförmigen (n=174) und chronisch progressiven (n=149) Verlaufsformen. Laterre et al. konnten jedoch eine gute Korrelation zwischen dem Grad der klinischen Ausfälle und dem Gamma-Globulin nachweisen ($p=0,05$). Erhöhte Gamma-Globulin-Werte waren bei klinisch sicherer E.d. häufiger als bei klinisch möglicher E.d. ($p < 0,05$).

Engmaschige Liquorkontrollen während des ersten Krankheitsjahres ergaben in den ersten 6 Wochen bei 26,7 %, zwischen 7. Woche und 3. Monat 85,7 %, zwischen 4. Monat und Ende des 1. Jahres 81,8 % und nach einem Jahr 80,95 % eine Erhöhung des Gamma-Globulins (Glasner, 1974). Nach einem Jahr hatte sich das Gamma-Globulin auf einen mittleren Wert von 15,9 rel % eingependelt.

d) Oligoklonales IgG

Laterre et al. (1970) fanden an 323 E.d.-Patienten, daß abnorme agarelektrophoretische Banden häufiger bei Patienten mit klinisch sicherer E.d. als bei Patienten mit klinisch möglicher E.d. auftraten (sicher : 86,9 %, wahrscheinlich : 76,3 %, möglich : 75,2 %).

Außerdem bestand ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der abnormen Banden und der Schwere der klinischen Symptomatik ($p=0,05$). Die Krankheitsdauer hatte keinen Einfluß.

Stendahl-Brodin und Link (1980) beschrieben, daß in einer Patientengruppe mit oligoklonalen Banden in der Agarose-Gel-Elektrophorese (n=80) 47 % schwere Ver-

läufe, in der Gruppe ohne diese Liquorveränderungen (n=14) nur 18 % schwere Verläufe aufwiesen.

Durch elektrische Fokussierung konnten in Fällen mit klinisch sicherer E.d. zu 90 % oligoklonale IgG-Muster, in wahrscheinlichen Fällen zu 75 % nachgewiesen werden (n=120) (Poloni, 1981). 20 Patienten mit normalem IgG-Profil und 21 mit oligoklonalen Banden zeigten keinen Unterschied der klinischen Daten. Die Patienten mit normalem Befund zeigten jedoch eine Tendenz zu einem höheren Alter bei Krankheitsbeginn und längerer Krankheitsdauer.

MATERIAL UND METHODEN

Im Archiv der neurologischen Klinik des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität waren die Krankengeschichten von 157 E.d.-Patienten im Zeitraum von August 1972 bis Juli 1980 verfügbar. 33 Patienten konnten wegen folgender Ausschlusskriterien nicht berücksichtigt werden :

- Überlagerung mit anderen Erkrankungen des ZNS
- keine objektivierbaren neurologischen Ausfälle
- unsichere Anamnese
- keine Dissemination der neurologischen Ausfälle.

13 Patienten hatten nur einen Schub, zeigten aber eine Dissemination und einen pathologischen Liquorbefund im Sinne der E.d.

Es verblieben 111 Patienten mit verwertbaren Daten :

81 der 111 Patienten (Gruppe I) erfüllten die Kriterien von Mac Donald (1975) für eine klinisch sichere schubförmige E.d. :

- mindestens 2 Schübe
- mehrere neurologische Ausfälle als Zeichen von Läsionen an mindestens 2 Stellen vorwiegend der weißen Substanz
- Alter zwischen 10 und 50 Jahren
- keine bessere Erklärung.

20 der 111 Patienten (Gruppe II) zeigten einen primär chronisch progredienten Verlauf.

10 der 111 Patienten zeigten einen primär schubförmigen und sekundär chronischen Verlauf. Diese kleine Gruppe ließ sich statistisch nicht auswerten.

Für jeden Patienten der Gruppe I und II wurden (bei den Patienten der Gruppe I nach Schüben getrennt) folgende Daten, soweit verfügbar, erhoben :

Labordaten :

- im Liquor
 - Glukose
 - Leukozyten
 - Gesamteiweiß
 - Albumin
 - Gamma-Globulin
 - IgG, IgA, IgM
- im Serum
 - Albumin
 - Gamma-Globulin
 - Gesamteiweiß
 - IgG, IgA, IgM

Klinische Daten :

- Verlaufsform
- Schubfrequenz
- Alter im jeweiligen Schub
- Schwere der Erkrankung (diese wurde mit Hilfe der Bewertungsskala von Patzold et al. (1976) quantifiziert.)

Zusätzlich wurden folgende Quotienten berechnet :

- IgG im Liquor/Albumin im Liquor
- $IgG_{syn} = \{IgG_{CSF} - IgG_s / 369 - (Alb_{CSF} - Alb_s / 230) (IgG_s / Alb_s) 0,43\} \times 5$

(siehe S. 2 : Formel zur Schätzung der täglich autochthonen IgG-Synthese)

Auswertung der Daten der Gruppe I :

Von 81 Patienten mit schubförmigem Verlauf waren dokumentiert der

1. Schub bei 16 Patienten
2. Schub bei 48 Patienten
3. Schub bei 20 Patienten
4. Schub bei 24 Patienten.

Die späteren Schübe erbrachten keine statistisch verwertbaren Fallzahlen.

Liquoruntersuchungen im Intervall zwischen zwei Schüben wurden so selten ausgeführt, daß auf ihre Beurteilung verzichtet wurde.

Die Daten der 81 Patienten mit schubförmigem Verlauf wurden auf Lochkarten übertragen. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistik-Programmpakets der Universität Mainz. Es wurden bivariable Diagramme mit den Variablen Liquorparametern unter Einschluß der Quotienten einerseits und des Alters, der Schwere und der Schubfrequenz andererseits erstellt und die entsprechenden Korrelationskoeffizienten berechnet. Dieser diente auch zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen Alter und Schwere.

Der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben erlaubt einen Vergleich von Liquorwerten in frühen und späteren Schüben. Verglichen wurden Leukozytenzahl, IgG, Gesamteiweiß, Gamma-Globulin in den Schüben : 1.:2., 2.:3., 2.:4.. Zur Erhöhung der Fallzahlen (aber zu Lasten der Beobachtungsgleichheit) wurde der 2. Schub (falls kein Liquorbefund verfügbar, der 1. Schub) dem 4. Schub (falls kein Liquorbefund verfügbar, dem 3. Schub) gegenübergestellt.

Auswertung der Daten der Gruppe II :

Die Gruppe II war mit 20 Patienten zu klein und die Daten zu wenig homogen, um Vergleiche innerhalb der Gruppe anzustellen. So wurden nur die spätesten Werte der Patienten der Gruppe II mit den Werten der Patienten im 4. Schub der Gruppe I verglichen. Ausgewertet wurden Zellzahl, Gamma-Globulin und IgG im Liquor. Es wurden die Mediane berechnet und der Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben gerechnet, weil nicht belegbar war, daß die Liquorwerte normal verteilt waren.

ERGEBNISSE

1. Eine Abhängigkeit des Schweregrades der E.d. vom Alter (Korrelationskoeffizient $r=0,04$ im 2. Schub) und vom Geschlecht war nicht zu erkennen (die Überschreitungswahrscheinlichkeit betrug $p=0,2$ für den 1. und 2. Schub und $p=0,05$ im 4. Schub).
2. Die Korrelationskoeffizienten zeigten überwiegend keinen Zusammenhang zwischen klinischen Daten und Laborparametern. In Tabelle 1 sind die Korrelationskoeffizienten- und Fallzahlen (in Klammern), nach Schüben getrennt, aufgelistet. Auffallend ist, daß
 - die Zellzahl mit zunehmendem Alter eine abfallende Tendenz zeigt,
 - die IgM-Konzentration mit zunehmendem Alter abzunehmen scheint.

Hierbei sind jedoch die geringen Fallzahlen zu berücksichtigen. Andere auffällige Korrelationskoeffizienten werden durch Koeffizienten mit umgekehrten Vorzeichen in den anderen Schüben oder durch zu geringe Fallzahlen relativiert.

3. Beim Vergleich von frühen mit späteren Schüben fand sich eine deutliche Überschreitungswahrscheinlichkeit ($p=0,036$) nur für Gamma-Globulin (Schub 1 oder 2 gegenüber Schub 3 oder 4). Bei der Gegenüberstellung von Schub 1:2, 2:3 und 2:4 ließ sich zwar ebenfalls eine abfallende Tendenz der Gamma-Globulin-Werte erkennen, die Überschreitungswahrscheinlichkeiten lagen aber deutlich über 0,1 (siehe Tabelle). Auch bei der Zellzahl deutete sich eine abfallende Tendenz mit höherer Schubzahl an. Die Überschreitungswahrscheinlichkeiten sind jedoch uncharakteristisch (über 0,1). Die

abnehmende Zellzahl mit zunehmender Schubzahl entspricht den negativen Korrelationskoeffizienten für Alter und Zellzahl (zwischen zwei Schüben liegen zum Teil viele Jahre). Ob das Alter oder die Schubzahl der ausschlaggebende Faktor ist, läßt sich mit dem vorliegenden Datenmaterial nicht entscheiden. Grundsätzlich ist auch anzunehmen, daß um so mehr Schübe stattfinden konnten, je älter der Patient ist.

4. Der Vergleich einer Gruppe von n Patienten mit schubförmigem Verlauf und m Patienten mit chronisch progredientem Verlauf ist in Tabelle 3 zusammengefaßt. Die Zellzahl scheint bei Patienten mit schubförmigem Verlauf erhöht.

Tabelle 1

	Liquor- Glukose	Ges.Ew.	Zellen	Albumin	Gamma-Gl.	IGG	IgA	IgM	Quotient	IgG _{syn}
1. Alter	0,069 (16)	-0,496 (16)	-0,555 (16)	0,080 (15)	-0,211 (15)	0,159 (11)	0,004 (3)	-0,942 (3)	0,155 (11)	-
Schwere	0,207 (15)	0,320 (15)	0,738 (15)	-0,015 (14)	0,111 (14)	0,601 (10)	0,868 (3)	-0,762 (3)	0,618 (10)	-
Schubfr.	0,436 (16)	0,075 (16)	-0,082 (16)	0,123 (15)	-0,093 (15)	0,373 (11)	-0,301 (3)	0,999 (3)	0,327 (11)	-
2. Alter	0,237 (44)	0,121 (48)	-0,227 (48)	0,033 (43)	-0,008 (43)	0,143 (38)	-0,356 (16)	-0,051 (12)	0,108 (34)	-
Schwere	0,143 (43)	0,326 (46)	-0,085 (46)	-0,270 (42)	-0,392 (42)	0,182 (36)	0,210 (15)	0,226 (11)	0,151 (33)	0,46 (16)
Schubfr.	-0,227 (44)	0,030 (48)	0,203 (48)	0,114 (43)	-0,175 (43)	-0,114 (38)	-0,082 (16)	0,220 (12)	-0,108 (34)	-
3. Alter	-0,145 (20)	0,068 (20)	-0,230 (20)	-0,628 (18)	0,598 (18)	0,199 (16)	-0,082 (3)	-0,904 (3)	0,302 (14)	-
Schwere	0,484 (19)	-0,141 (19)	-0,142 (19)	0,110 (18)	-0,204 (18)	-0,290 (15)	-0,660 (3)	0,321 (3)	-0,378 (14)	-
Schubfr.	-0,257 (20)	-0,164 (20)	0,729 (20)	-0,103 (18)	0,046 (18)	-0,271 (16)	-0,997 (3)	-0,427 (3)	-0,314 (14)	-
4. Alter	0,045 (24)	0,001 (24)	-0,324 (24)	-0,279 (24)	0,110 (24)	-0,087 (22)	-0,487 (7)	-0,910 (6)	-0,030 (22)	-
Schwere	0,268 (24)	0,528 (24)	0,131 (24)	0,185 (24)	0,145 (24)	0,388 (22)	0,570 (7)	0,042 (6)	0,316 (22)	-0,001 (13)
Schubfr.	0,071 (24)	0,002 (24)	0,118 (24)	0,065 (24)	-0,163 (24)	-0,256 (22)	0,375 (7)	0,229 (6)	-0,248 (22)	-

Korrelationskoeffizienten und Fallzahlen (in Klammern) von Liquorparametern und klinischen Daten für die Schübe 1 - 4.

Abkürzungen : Ges.Ew. = Gesamt-Eiweiß
 Gamma-Gl. = Gamma-Globulin
 Schubfr. = Schubfrequenz

Tabelle 2

Schub	Zellen M_1	M_2	IgG M_1	M_2	Gesamt-Eiweiß M_1	M_2	Gamma-Globulin M_1	M_2
2. oder 1. : 4. oder 3. :	28 n=23	29 p=0,52	5,8 n=15	7,0 p=0,62	46,3 n=23	45,9 p=0,25	16,7 n=20	15,5 p=0,036
1. : 2.	35 n=14	34,5 p=0,54					17,25 n=12	15,5 p=0,36
2. : 3.	7 n=13	26 p=0,59	7,1 n=7	7,1 p=0,42	53,5 n=12	50,75 p=0,74	18 n=11	17 p=0,14
2. : 4.	39 n=14	20,5 p=0,34	4,25 n=8	5,1 p=0,64	50,2 n=14	48,4 p=0,48	17,25 n=11	16,5 p=0,26

Mediane des früheren (M_1) und späteren (M_2) Schubs mit n = Stichprobenumfang
und p = Überschreitungswahrscheinlichkeit für den Wilcoxon-Test für verbundene
Stichproben.

Tabelle 3

Zellzahl :	Median _S = 19/3 für n = 25	Median _C = 9,5/3 für m = 20	p = 0,09
Gamma-Globulin :	Median _S = 16,0 für n = 25	Median _C = 17,5 für m = 20	p = 0,34
IgG :	Median _S = 7,95 für n = 24	Median _C = 7,8 für m = 20	p = 0,38

Median_S = Median bei schubförmigem Verlauf

Median_C = Median bei chronisch progredientem Verlauf

DISKUSSION

Die Auswertung des Datenmaterials ließ überwiegend keine auffälligen Zusammenhänge von Liquorbefunden und klinischen Daten erkennen. Dieses entspricht der vorherrschenden Meinung in der Literatur.

Tourtellotte (1970) konnte keinen Zusammenhang zwischen klinischen Ausfällen und der Zellzahl im Liquor erkennen. Die Anzahl der zum Untersuchungszeitpunkt durchgemachten Schübe hatte keinen sicheren Einfluß auf die Zellzahl. Auch die IgG-Befunde ließen keine klare Korrelation zu klinischen Daten wie Krankheitsdauer, Verlaufsform und Grad der neurologischen Ausfälle erkennen. (Tourtellotte, 1970; Eickhoff et al., 1977; Rosnowska, 1979). Nur Stendahl und Link (1980) berichteten von deutlich höheren IgG-Index-Werten bei Patienten mit schweren Ausfällen als bei Patienten mit leichten Ausfällen. Das Gamma-Globulin fand Yahr (1954) sowohl bei akuten wie auch bei chronischen Verlaufsformen in 75 % der Fälle erhöht. Mit zunehmender Krankheitsdauer veränderte sich das Gamma-Globulin nicht. Diese Ergebnisse wurden von den Untersuchungen von Laterre et al. (1970) bestätigt. Zusätzlich beschrieben sie eine gute Korrelation zwischen klinischen Ausfällen und der Gamma-Globulin-Erhöhung. Dieser Zusammenhang kann in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Im Gegensatz zu Yahr (1954) zeigte das Gamma-Globulin eine fallende Tendenz mit steigender Schubzahl. Die in dieser Arbeit nachgewiesene Abnahme der Zellzahlen mit höherer Schubzahl bzw. zunehmendem Alter wurde schon von Tourtellotte (1970) beschrieben. Der am verfügbaren Patientengut auffallende Unterschied zwischen den Zellzahlen chronisch progredient und schubförmig verlaufender Fälle steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Tourtellotte

(1970), der keine unterschiedlichen Werte bei beiden Verlaufsformen sah.

Insgesamt scheint angesichts der Widersprüchlichkeit der Ergebnisse verschiedener Autoren der Zusammenhang zwischen Liquorwerten und klinischen Parametern, insbesondere Schwere und Aktivität der E.d., gering.

Mögliche Erklärungen sind :

1. Kleine Läsionen im Bereich des ZNS, z.B. im Rückenmark, können dramatische neurologische Symptome verursachen. Andererseits bleiben ausgedehnte Plaques in klinisch stummen Arealen des Gehirns oft völlig unerkannt (Wisniewski, 1975). Ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung, die ja aus der körperlichen Beeinträchtigung abgelesen wird, und der Ausdehnung der entzündlichen Reaktion des ZNS ist somit nicht zwingend.
2. Der aktive E.d.-Herd zeichnet sich durch eine perivaskuläre leukozytäre Infiltration aus (Adams, 1975). Simpson et al. (1969) haben in der Umgebung der Plaques Zellen gefunden, die IgG enthielten. Dennoch bestehen Zweifel, ob es sich hierbei um das pathogenetisch grundlegende Geschehen oder nur um ein Begleitphänomen handelt (Tourtellotte, 1975). Für die Auffassung als Epiphänomen spricht, daß die Liquorveränderungen nur bei einem Teil der E.d.-*Kranken gefunden werden.
3. Echte frische Schübe aufgrund einer neu aufgetretenen entzündlichen Reaktion und Entmarkung sind nicht immer von Veränderungen des klinischen Bildes infolge funktioneller Einflüsse auf bereits vorhandene Läsionen zu unterscheiden. So kann sich der neurologische Befund z.B. nach körperlicher Anstrengung oder bei erhöhter Körpertemperatur (exogen oder infolge interkurrenter Infekte) verschlechtern (Mc.Donald, 1975).

ZUSAMMENFASSUNG

Der Zusammenhang zwischen Liquorparametern und klinischen Daten bei Encephalomyelitis disseminata wird von der Literatur uneinheitlich und z.T. sogar widersprüchlich beurteilt.

Auch in dieser Arbeit, einer retrospektiven Auswertung von 126 E.d.-Fällen waren keine eindeutigen Beziehungen zwischen Liquorwerten und klinischen Befunden nachweisbar.

Die höhere Zellzahl bei Patienten mit schubförmigem Verlauf gegenüber Patienten mit chronisch progredientem Verlauf war zwar deutlich, ist jedoch in der Literatur nicht beschrieben.

Im Gegensatz zu Yahr (1954) zeigte das Gamma-Globulin eine abfallende Tendenz mit steigender Schubzahl.

Lediglich die Abnahme der Zellzahlen mit höherer Schubzahl bzw. zunehmendem Alter entspricht den Ergebnissen aus der Literatur (Tourtellotte, 1970).

LITERATURVERZEICHNIS

1. Adams, C.W.M.
The onset and progression of the lesion in
multiple sclerosis
Multiple Sclerosis Research 1975, S. 92 - 101
Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam
2. Bouloukos, A.
Immunglobulin in Cerebrospinal fluid in various
neurological disorders
CLIN.CHEM. 1980, 26, S. 115 - 116
3. Castaigne, P. et al.
Multiple sclerosis : progress in research, S. 152 -
158 (Report of a symposium held at Newcastle upon
Tyne, 28 - 29 June 1971). North Holland, Amsterdam
4. Cendrowski, W. und Rosnowska, M.
Immunglobulin G in Cerebrospinal fluid in patients
with multiple sclerosis
Acta medica polona 1979, 20/2, S. 147 - 153
5. Delank, H.W.
Die Immunglobuline im Liquor cerebrospinalis und
ihr klinisch-diagnostischer Aussagewert.
Der Nervenarzt 1971, 42. Jg., Heft 9, S. 483 - 490
6. Delpech, B. et Lichtblau, E.
Études quantitative des immunglobulin G et
albumine du liquide cephalorachidien
Clin. Chem. Acta 1972, 37, S. 15 - 23
7. Eickhoff, K. et al.
Protein Profile of CSF in MS with Special Reference
to the Function of the Blood Brain Barrier
J. Neurol. 1977, 214, S. 207 - 215

8. Freedman, D.A. and Merrit, H.H.
The CSF in MS
Ass.Res.nerv.Dis.Proc. 1950, 28, S. 428 - 439
9. Glasner, H.
Gamma-Globulin im Liquor cerebrospinalis während
verschiedener Phasen der MS
Z. Neurol 1974, 206, S. 327 - 332
10. Kurtzke, J.F.
On the evaluation of disability in MS
Neurology (Minneap) 1960, 10, S. 1064 - 1067
11. Laterre, E.C.
Electrophoretic morphology of Gamma-Globulin in
CSF of MS and other neurological diseases
Neurology (Minneap) 1970, 20, S. 982 - 990
12. Link, H.
IgG and low molecular weight proteins in human
CSF : chemical and immunological characterisation
with special reference to MS
Acta neurol. Scand. suppl. 1967, 28, S. 1 - 136
13. Link, H.
Comparison of electrophoresis on agar gel and
agarose gel in the evaluation of Gamma-Globulin
abnormalities in the CSF and serum in MS
Clin. Chim. Acta 1973, 46, S. 383 - 389
14. Lumsden, C.
The clinical pathology of MS, Part III
MS, a Reappraisal 1972, S. 311 - 621

15. Mc Alpine, D. and Lumsden, C.E.
Multiple Sclerosis, Edinburgh, E. and S. Livingstone
(1955), S. 123 - 134
16. Mc.Donald, W.I.
What is MS ? Clinical criteria for diagnosis
Multiple Sclerosis Research 1975, S. 1 - 8
Elsevier, Amsterdam
17. Mingioli, E.S.
Quantitation of IgG, IgA, and IgM in the CSF by
radioimmunessey
Neurology 1978, 28, S. 991 - 995
18. Nerenberg, M.D.
CSF, IgA, IgG, IgM, and IgE levels in central
nervous system disorders
Neurology 1978, 28, S. 988 - 990
19. Olsson, J.E. and Link, H.
Immunoglobulin abnormalities in MS. Relation to
clinical parameters : exacerbations and remissions
Archives of Neurology 1973, 28, S. 392 - 399
20. Olsson, J.E. and Petterson, B.
A comparison between agar gel electrophoresis and
CSF serum quotients of IgG and albumin in
neurological diseases
Acta Neurol. Scand. 1976, 53, S. 308 - 322
21. Patzold, K. et al.
Therapie der MS mit Levamisol und Azathioprin :
Vergleich der Wirksamkeit einer immunstimulieren-
den und immunsuppressiven Behandlung.

22. Poloni, M. et al.
Intrathecal IgG-Synthesis in MS and other Neurological Diseases. A Comparative Evaluation by IgG-Index and Isoelectric Focusing
J. Neurology 1979, 221, S. 245 - 255
23. Poloni, M.
Correlation between clinical and CSF parameters in MS. Subjects without oligoclonal IgG in CSF
Riv. Neurol. 1981, 51/2, S. 69 - 80
24. Schaltenbrand, G.
Die MS des Menschen
Leipzig, Thieme 1943
25. Sachs, Lothar
Statistische Auswertungsmethoden
Berlin, Springer Verlag 1969, 2. Auflage
26. Simpson, J.F. et al.
Fluorescent protein tracing in MS brain tissue
Archives of Neurology 1969, 20, S. 373 - 377
27. Stendahl-Brodin, L. and Link, H.
Relation between benign course of MS and low-grade humoral immune response in CSF
J. Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1980, 43, S. 102 - 105
28. Thompson, E.J.
Oligoclonal immunoglobulins and plasma cells in CSF of patients with MS
Br. Med. Bull. 1979, 1, S. 16 - 17

29. Tourtellotte, W.
CSF in MS
Handbook of clinical neurology 1970, S. 234 - 238
30. Tourtellotte, W.
What is MS, Laboratory criteria for diagnosis
MS-Research 1975, S. 9 - 26
Elsevier, Amsterdam
31. Tourtellotte, W.
MS : Measurement and validation of central nervous
system IgG synthesis rate
Neurology 1980, 30, S. 240 - 244
32. Williams, A.C. et al.
Increased CSF IgM in MS
Neurology 1978, 28, S. 996 - 998
33. Wisniewski, H.M.
MS-Research 1975, S. 99 - 100
Elsevier, Amsterdam
34. Wurster, K. und Patzold, K.
Liquordiagnostik der MS : neuere Methoden
diagnostik 1981, 14, S. 314 - 324
35. Yahr, M.D.
Further studies on the Gamma-Globulin content of
CSF in MS and other neurological diseases
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1954, 58, S. 613

LEBENS LAUF

Udo Boe s s m a n n

geb. am 11. April 1956 in Wiesbaden

Vater : Dr. Günther Boessmann, Kaufmann

Mutter : Eva, geb. Thiel, Hausfrau

Schulbildung :

Volksschule : Robert-Schumann-Schule, Wiesbaden
vom 19.04.1963 bis 30.11.1966

Gymnasium : Oranienschule, Wiesbaden
vom 01.12.1966 bis 06.05.1975

Zeugnis der allgemeinen Hochschulreife am 06.05.1975

Einberufung zur Bundeswehr zum 01.07.1975

Vorzeitige Entlassung aus der Bundeswehr zwecks Antritts
des Studienplatzes im Fach Medizin zum Sommersemester 1976

Studium der Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-
Universität, Mainz, vom Sommersemester 1976 bis zum
Wintersemester 1981/82

Famulaturen bei einem praktischen Arzt, in der Neurologie,
in der Inneren Medizin und in der Gynäkologie, jeweils
1 Monat

Praktisches Jahr in den Kliniken der Landeshauptstadt
Wiesbaden
Wahlfach : Kinderheilkunde

Staatsexamen (3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung)
am 06.04.1982

Akupunkturausbildung in Sri Lanka vom 01. - 30.06.1982

Erteilung der Approbation am 12.08.1982 in Mainz

Assistenz bei Dr. Fischer in Frankfurt mit Tätigkeits-
schwerpunkt auf dem Gebiet der Naturheilkunde
vom 01. - 31.10.1982

Assistent im St. Valentinus-Krankenhaus in Kiedrich,
Psychiatrische Klinik, seit 15.12.1982

